

Влияние бисопролола и небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью

Хилькевич П.В.¹, Трегубов В.Г.¹, Шубитидзе И.З.², Трегубова А.В.¹.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, Россия, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина 4 (ректор С.Н. Алексеенко).

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красная клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2. (главный врач С.А. Габриэль).

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является самым распространенным исходом сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезни (ГБ). Терапия бета-адреноблокаторами способствует коррекции артериальной гипертензии, уменьшает ремоделирование сердца, замедляет прогрессирование ХСН. При этом, внутригрупповые фармакохимические различия могут обусловить разнонаправленное влияние представителей на регуляторно-адаптивный статус (РАС).

Цель. Определить влияние бисопролола и небиволола на РАС пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии.

Материал и методы. В исследовании участвовало 68 пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (>50%), которых рандомизировали в две группы для лечения бисопрололом или небивололом. В составе комбинированной терапии назначались квинаприл, а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота, аторвастатин. Исходно и через 24 недели терапии проводились: количественная оценка РАС, эхокардиография, тредмил-тест, тест с шестиминутной ходьбой, субъективная оценка качества жизни, определение уровня N-терминального пропептида мозгового натрийуретического гормона в плазме крови, суточное мониторирование артериального давления.

Результаты. Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, контролировали артериальную гипертензию. В сравнении с бисопрололом, небиволол отличался позитивным воздействием на РАС, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.

Заключение. У пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии в составе комбинированной терапии применение небиволола, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на РАС.

Ключевые слова: регуляторно-адаптивный статус, гипертоническая болезнь, бисопролол, небиволол.

Influence of bisoprolol and nebivolol on the regulatory-adaptive status of patients with diastolic chronic heart failure

Khilkevich P.V.¹, Tregubov V.G.¹, Shubitidze I.Z.², Tregubova A.V.¹¹

¹State budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Russia, Krasnodar, Metrophanes Sedin st. 4.

² State budgetary institution of health care "Regional clinical hospital №2" of the Ministry of health of Krasnodar Krai, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh Partizan st. 6/2.

ABSTRACT

Background. Chronic heart failure (CHF) is the most common outcome of cardiovascular disease, of hypertension disease (HD). Beta-blockers contribute to the correction of hypertension, reduce heart remodeling, slow the progression of CHF. At the same time, bisoprolol and nebivolol differing pharmacological properties can have a multidirectional effect on the regulatory-adaptive status (RAS).

Objective. To determine the effect of bisoprolol or nebivolol therapy on the RAS of patients with diastolic CHF on the background of HD III stage.

Material and methods. The study involved 68 patients with diastolic CHF who were randomized into two groups for treatment with bisoprolol or nebivolol. As part of the combination therapy, patients were administered quinapril was prescribed (13.5 ± 2.5 mg/day, $n=34$ and 12.8 ± 2.8 mg/day, $n=34$), and if indicated, acetylsalicylic acid, atorvastatin. Initially and after 24 weeks of therapy were carried out: quantitative assessment of RAS, echocardiography, treadmill test, six-minute walking test, subjective assessment of quality of life, determination of the level of N-terminal propeptide of brain natriuretic hormone in blood plasma, daily monitoring of blood pressure.

Results. Both schemes of combined therapy comparably improved the structural and functional state of the heart, controlled arterial hypertension. In comparison with bisoprolol, nebivolol differed positive impact on RAS, more increased tolerance to physical activity and improved quality of life.

Conclusion. In patients with diastolic CHF and HD III stage, the use of nebivolol in combination therapy may be preferable due to the positive effect on RAS, in comparison with bisoprolol.

Key words: regulatory adaptive status, hypertension, bisoprolol, nebivolol.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на совершенствование методов диагностики и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью повторных госпитализаций в связи с ее декомпенсацией. По результатам исследования ЭПОХА-ХСН наличие сохраненной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) выявлялась у 57% больных ХСН. При этом одна из основных причин развития диастолической ХСН (до 96% случаев) - гипертоническая болезнь (ГБ), способствующая гипертрофии миокарда и выраженному изменению его геометрии [1].

Гипертрофия ЛЖ, являясь компенсаторным механизмом, сопряжена с ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Ремоделирование приводит к уменьшению эластичности миокарда и снижению скорости наполнения желудочков в диастолу. Прогрессирующая диастолическая дисфункция активирует нейрогуморальные системы, и в первую очередь, симпатoadреналовую [2]. Токсическое действие катехоламинов на миокард запускает генетические механизмы гипертрофии кардиомиоцитов, повышает периферическое сосудистое сопротивление, индуцирует оксидативный стресс [3].

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) - основной класс препаратов, улучшающий отдаленный прогноз у пациентов с ХСН на фоне ГБ. Благодаря оптимизации диастолической функции и функции автономной нервной системы, антиаритмическому и антиангинальному действиям, β -АБ приводят к регрессу гипертрофии ЛЖ, снижают риск внезапной сердечной смерти [4]. Непрерывное расширение диагностических и лечебных потенциалов закономерно способствует более детальному изучению различных схем фармакотерапии не только в рамках таргетного органного влияния, но и глобального действия на организменном уровне. Узкая нацеленность терапии на орган или функцию-мишень в настоящее время не может считаться достаточно эффективной и при выборе медикаментозного лечения следует учитывать особенности его влияния на пациента с учетом его функционального состояния, степени выраженности заболевания, сопутствующей патологии, возраста и т.д.

В современных условиях адекватный контроль результативности медикаментозного лечения возможен с использованием лишь чувствительных диагностических методик, изучающих не только целевые антиаритмические и антиремоделирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма - толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации.

Традиционные методы оценки функционального состояния (кожно-гальванические пробы, эргоспирометрия, оценка вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и др.) не лишены недостатков. Стандартизация исследований часто затруднительна в связи с широким диапазоном полученных результатов. Нагрузочные пробы подразумевают достижение максимального либо субмаксимального уровней нагрузки, что не всегда целесообразно. В ряде случаев требуется применение дорогостоящей аппаратуры и высокая квалификация исследователя. Следовательно, внедрение указанных методик в рутинную практику часто бывает затруднительным.

Одним из методов оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста. В последние годы опубликованы результаты достаточного количества клинических испытаний у здоровых лиц и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным и объективным количественным тестом. Определены различия РАС человека по возрастным и гендерным признакам, личностным особенностям и характеристикам темперамента. Изменение параметров РАС изучены у людей в акушерско-гинекологической клинике, клиниках хирургического и терапевтического профиля, неврологии и психиатрии, спортивной и военной медицине. [5].

Возможно, особенности химического строения и дополнительные свойства β -АБ могут опосредовать неодинаковые клинические эффекты и, соответственно, разнонаправленное воздействие на РАС. Сравнительная оценка влияния β -АБ с различными фармакохимическими свойствами на РАС пациентов с диастолической ХСН ранее не изучалась.

Цель исследования - определить влияние комбинированной терапии с применением бисопролола или небиволола на регуляторно-адаптивный статус пациентов с диастолической хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни III стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рандомизированы 68 человек с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (>50%) на фоне ГБ III стадии в две группы по 34 пациента для назначения бисопролола (конкор, производитель Германия, Merck KGaA) и небиволола (небилет, производитель Германия, Berlin-Chemie). Стартовая суточная доза - 2,5 мг в 1 прием. Суточные дозы изменялись с промежутком в 14-28 дней до 10 мг (учитывались параметры гемодинамики и субъективной переносимости. Всем участвующим в исследовании назначались квинаприл, а при необходимости - аторвастатин в суточной дозе 16,3±5,0 мг (n=11), 14,5±3,5 мг (n=11) и ацетилсалициловая кислота (тромбо АСС, производитель Австрия, Lannacher) в суточной дозе 93,8±17,7 мг (n=8), 92,9±18,8 мг (n=7) в группах соответственно (таблица №1).

Таблица №1. Исходные данные включенных в исследование пациентов с диастолической ХСН и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=34)	Небиволол (n=34)
Возраст (годы)	56,1±5,6	56,2±8,5
Пол (мужчины / женщины)	16/18	16/18
Длительность ГБ (годы)	7,8±2,5	7,4±2,4
Индекс массы тела (кг/м ²)	31,0±4,2	29,4±5,1
β-АБ (мг в сутки)	7,3±2,4	7,5±2,5
Квинаприл (мг в сутки)	13,5±2,5	12,8±2,8

Примечание: ГБ - гипертоническая болезнь, β-АБ - бета-адреноблокатор.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с ХСН I-II ФК по классификации NYHA с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≥ 50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с протоколом.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в ближайшие 12 месяцев, ХСН III-IV ФК по классификации NYHA и нарушенная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 50%), стенокардия напряжения, артериальная гипертензия 3 степени, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады 2-3 ст., кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства и электролитные нарушения, стеноз обеих почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, беременность и лактация. Исследование одобрено Этическим Комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №5 от 20.01.17 г.). Исходно и через 24 недели терапии выполнялось комплексное обследование (таблица №2).

Таблица №2. Методы исследования

Метод	Аппарат	Цель исследования
Проба СДС	ВНС МИКРО (производитель Россия)	Количественная оценка PAC
ЭХОКГ	ALOKA SSD 5500 (производитель Япония)	Оценка структурного и функционального состояния сердца
Тредмил-тест	SHILLER CARDIOVIT CS 200 (производитель Швейцария)	Выявление хронической коронарной патологии, определение толерантности к физической нагрузке
ТШМХ		Определение ФК ХСН
Анкетирование	MLHFQ	Оценка субъективного восприятия качества жизни
Исследование уровня NT-проBNP в плазме крови	COBASE (производитель Швейцария)	Верификация ХСН, оценка ее выраженности и контроль результативности терапии
СМАД	ВPLab (производитель Россия)	Определение суточного профиля артериального давления и ЧСС

Примечание: здесь и далее СДС - сердечно-дыхательный синхронизм, PAC - регуляторно-адаптивный статус, MLHFQ - Миннесотский опросник качества жизни при ХСН, NT-проBNP - N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона, ЧСС - частота сердечных сокращений; ЭХОКГ - эхокардиография, ТШМХ - тест с шестиминутной ходьбой, ФК - функциональный класс, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, СМАД - суточное мониторирование артериального давления.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова-Смирнова. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне терапии с применением **бисопролола** (таблица №3):

- снижался РАС - по данным пробы СДС увеличивалась ДРСmin, уменьшались ДС и индекс РАС;
- отмечался регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ - по результатам ЭХОКГ увеличивались максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ (V_E), максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу (Ve'), уменьшались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), V_E/Ve' , существенно не изменялись индекс массы миокарда (ИММ), толщина задней стенки (ЗС), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ;
- повышалась толерантность к физической нагрузке - по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось, по данным ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 35% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 9% случаев ХСН не регистрировалась;
- улучшалось качество жизни - по данным Миннесотского опросника качества жизни при ХСН (MLHFQ) сумма негативных баллов уменьшалась,
- снижалась нейро-гуморальная гиперактивация - уровень NT-proBNP в плазме,
- регистрировался адекватный контроль артериальной гипертензии - по результатам СМАД снижались систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, средняя частота сердечных сокращений.

Таблица №3. Терапия с применением бисопролола (проба СДС, ЭХОКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов (n=34) с ХСН и сохранной ФВ (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p	Динамика показателей, %
ДРСmin (КЦ)	13,2±2,8	15,7±2,5	<0,05	18,9
ДС (КРЦ в 1 минуту)	6,8±1,2	5,3±1,4	<0,01	-22,1
Индекс РАС	52,9±12,0	32,6±9,9	<0,01	-38,4
ИММ ЛЖ (g/m ²)	80,1±10,2	78,7±9,6	>0,05	1,75
ЗС ЛЖ (mm)	8,8±1,0	8,5±0,8	>0,05	3,4
МЖП (mm)	9,9±1,3	9,4±1,0	<0,05	10,4
КДР ЛЖ (mm)	45,6±1,4	44,9±1,0	>0,05	1,54
V_E (cm/sec)	72,9±10,5	84,0±6,0	<0,05	15,3
Ve' (cm/sec)	7,5±1,3	8,5±1,7	<0,05	13,3
V_E/Ve'	9,9±2,3	10,3±2,3	<0,01	7,8
Максимальная нагрузка (METs)	4,9±0,5	5,5±0,9	<0,05	12,2
Двойное произведение	268,9±30,6	220,7±36,9	<0,01	17,9
Дистанция ТШМХ (m)	375,7±53,5	429,2±45,6	<0,05	14,5
MLHFQ (негативные баллы)	34,3±8,9	25,1±6,0	<0,05	26,8
NT-proBNP (pg/ml)	203,6±30,6	180,6±48,5	<0,05	11,3
САД днем (mm Hg)	159,8±11,3	123,5±8,1	<0,05	22,7
САД ночью (mm Hg)	131,8±25,4	118,5±14,7	<0,05	10,1
ДАД днем (mm Hg)	94,8±9,5	87,8±5,6	<0,05	7,4
ДАД ночью (mm Hg)	85,7±7,5	77,4±6,6	<0,05	9,8
Средняя ЧСС днем (в 1 минуту)	79,2±9,1	63,9±6,8	<0,01	19,3
Средняя ЧСС ночью (в 1 минуту)	66,9±9,6	59,6±5,5	<0,01	10,9

Примечание: здесь и далее ДРСmin - длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации, ДС - диапазон синхронизации, КЦ - кардиоциклы, ДРСmin - длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КРЦ - кардиореспираторные циклы, ИММ - индекс массы миокарда, ЛЖ - левый желудочек, ЗС - задняя стенка, МЖП - межжелудочковая перегородка, КДР - конечный диастолический размер, V_E - максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения ЛЖ, Ve' - максимальная скорость движения митрального кольца в раннюю диастолу, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.

На фоне терапии с применением **небиволола** (таблица №4):

- повышался РАС - по данным пробы СДС увеличивались ДС и индекс РАС, существенно не изменялась ДРСmin;
- отмечался регресс ремоделирования левых отделов сердца и улучшение диастолической функции ЛЖ - по результатам ЭХОКГ увеличивались V_E , Ve' ,

меньшались толщина МЖП, V_A , V_E/Ve' , существенно не изменялись ИММ, толщина ЗС, КДР ЛЖ;

- повышалась толерантность к физической нагрузке - по данным тредмил-теста максимальная нагрузка увеличивалась, двойное произведение уменьшалось, по данным ТШМХ пройденная дистанция увеличивалась, у 44% пациентов снижался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась;
- улучшалось качество жизни - по данным MLHFQ сумма негативных баллов уменьшалась;
- снижалась нейро-гуморальная гиперактивация - уровень NT-proBNP в плазме крови снижался на;
- регистрировался адекватный контроль артериальной гипертензии - по результатам СМАД снижались систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, средняя частота сердечных сокращений.

Таблица №4. Терапия с применением небиволола (проба СДС, ЭХОКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) у пациентов (n=34) с ХСН и сохранной ФВ (M±SD)

Показатель	Исходно	Через 24 недели	p	Динамика показателей, %
ДРСmin (КЦ)	13,3±2,2	13,6±2,2	>0,05	2,3
ДС (КРЦ в 1 минуту)	6,7±2,1	8,7±1,1	<0,01	27,4
Индекс РАС	51,5±13,4	65,6±12,5	<0,01	29,9
ИММ ЛЖ (g/m ²)	79,8±9,8	78,6±9,0	>0,05	-1,5
ЗС ЛЖ (mm)	9,3±1,3	8,7±1,0	>0,05	6,4
МЖП (mm)	10,9±2,0	9,2±1,4	<0,05	14,8
КДР ЛЖ (mm)	46,8±3,6	45,8±3,2	>0,05	2,1
V_E (cm/sec)	70,2±9,3	76,7±7,7	<0,05	9,2
Ve' (cm/sec)	7,2±1,2	8,9±1,9	<0,01	23,6
V_E/Ve'	10,0±2,5	9,0±2,0	<0,05	9,0
Максимальная нагрузка (METs)	4,8±0,4	5,9±1,1	<0,01	22,9
Двойное произведение	275,8±48,7	215,2±35,7	<0,01	22,0
Дистанция ТШМХ (m)	382,5±45,1	451,4±50,1	<0,05	18,0
MLHFQ (негативные баллы)	35,0±10,5	20,9±6,0	<0,01	34,5
NT-proBNP (pg/ml)	193,5±60,6	163,5±44,7	<0,05	15,5
САД днем (mm Hg)	154,8±11,3	117,4±7,5	<0,05	24,2
САД ночью (mm Hg)	128,8±24,5	118,5±11,9	<0,05	8,0
ДАД днем (mm Hg)	95,7±10,7	86,4±6,1	<0,05	9,7
ДАД ночью (mm Hg)	88,7±9,6	75,3±7,7	<0,05	15,1
Средняя ЧСС днем (в 1 минуту)	80,4±10,1	65,6±7,2	<0,01	18,4
Средняя ЧСС ночью (в 1 минуту)	68,9±8,6	58,8±4,6	<0,01	14,7

Сопоставление между группами динамики результатов диагностических тестов показало, что терапия с применением биспролола снижала РАС, небиволола влияла на РАС позитивно. Выраженность положительных кардиальных морфо-функциональных сдвигов, нейро-модулирующих и гипотензивных эффектов была сопоставима в обеих группах. Небиволол, в сравнении с биспрололом, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни (таблица №5).

Таблица №5. Динамика результатов диагностических тестов (проба СДС, ЭХОКГ, тредмил-тест, ТШМХ, MLHFQ, NT-proBNP, СМАД) на фоне терапии с применением биспролола (n=34) или небиволола (n=34) пациентов с ХСН и сохранной ФВ (M±SD)

Показатель	Биспролол	Небиволол	p
ДРСmin (Δ КЦ)	2,8±1,4	0,4±1,8	<0,05
ДС (Δ КРЦ в 1 минуту)	-2,7±3,0	2,2±3,3	<0,01
Индекс РАС (Δ)	-19,0±11,8	14,5±18,5	<0,01
ИММ ЛЖ (Δ g/m ²)	-1,9±1,5	-2,1±2,9	>0,05
ЗС ЛЖ (Δ mm)	-0,7±1,2	-0,7±1,2	>0,05
МЖП (Δ mm)	-1,0±1,0	-1,6±2,1	>0,05
КДР ЛЖ (Δ mm)	-0,7±1,3	-0,8±2,5	>0,05
V_E (Δ cm/sec)	10,9,3±9,7	6,9±10,5	>0,05
Ve' (Δ cm/sec)	1,0±1,5	1,6±2,0	>0,05
V_E/Ve' (Δ)	-0,3±2,4	-0,9±2,8	>0,05
Максимальная нагрузка (Δ METs)	0,5±0,9	1,2±1,3	<0,01

Двойное произведение (Δ)	-50,7,8 \pm 52,3	-68,7 \pm 44,9	<0,05
Дистанция ТШМХ (Δ m)	51,5 \pm 28,8	70,1 \pm 30,2	<0,05
MLHFQ (Δ негативные баллы)	-9,4 \pm 6,5	-14,8 \pm 7,8	<0,05
NT-proBNP (Δ pg/ml)	-66,8 \pm 22,4	-75,6 \pm 33,6	>0,05
Средняя ЧСС днем (Δ в 1 минуту)	-10,6 \pm 7,1	-9,8 \pm 6,7	>0,05
Средняя ЧСС ночью (Δ в 1 минуту)	-9,5 \pm 2,4	-9,6 \pm 5,4	>0,05
САД днем (Δ mm Hg)	-33,8 \pm 12,9	-28,8 \pm 11,4	>0,05
САД ночью (Δ mm Hg)	-20,1 \pm 13,5	-19,4 \pm 12,6	>0,05
ДАД днем (Δ mm Hg)	-8,6 \pm 7,8	-8,4 \pm 8,3	>0,05
ДАД ночью (Δ mm Hg)	-7,7 \pm 8,4	-8,2 \pm 8,5	>0,05

Нежелательные эффекты терапии носили клинически не значимый, преходящий характер, не требовали отмены препаратов или исключения пациентов из исследования. Частота их развития была сопоставима в обеих группах (таблица №6).

Таблица №6. Частота развития нежелательных эффектов на фоне терапии с применением бисопролола (n=34) или небиволола (n=34) у пациентов с ХСН и сохранной ФВ (M \pm SD)

Эффект	Бисопролол	Небиволол
Сухой кашель	1 (3 %)	2 (6 %)
Эректильная дисфункция	2 (6 %)	-
Сонливость	1 (3 %)	2 (6 %)
Нарушение пищеварения	-	1 (3 %)

ОБСУЖДЕНИЕ

У людей в возрасте от 17 до 65 лет выявлена однонаправленная динамика показателей пробы СДС вне зависимости от пола. Преходящее снижение PAC определяется у здоровых людей при психоэмоциональном стрессе [7]. PAC исследовался у пациентов с различными патологическими состояниями (язвенная болезнь желудка, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.). У больных в сравнении со здоровыми ниже минимальная и максимальная границы СДС, меньше ширина диапазона синхронизации и определялось снижение PAC. Успешное лечение приводило к улучшению функционального состояния и повышению PAC [8]. У пациентов с ГБ III стадии и/или ИБС при увеличении ФК ХСН от I ко II и от II к III выявлялось снижение PAC, что сопровождалось увеличением частоты ишемических инсультов, инфарктов миокарда и летальных исходов. Исходно низкий и неудовлетворительный PAC ассоциировался с повышенным риском внезапной сердечной смерти [9].

Бисопролол - селективный липогидрофильный β -АБ со способностью стабилизировать клеточные мембраны. Он снижал число острых кардиальных осложнений и общую смертность при ГБ и ИБС, способствовал регрессу ремоделирования миокарда больных с ХСН, оптимизировал артериальное давление в клинических проектах BIMS, BISOMET, TIBBS, MIRSA. Небиволол - липофильный β -АБ с высокой селективностью, опосредующий вазодилатирующие эффекты вследствие синтеза оксида азота (NO) эндотелием. При отсутствии негативного влияния на эректильную функцию, он способствует оптимизации метаболизма жиров и углеводов. В клинических проектах MR NOED, NEBIS, SENIORS при терапии ГБ, ИБС и ХСН небиволол снижал общую смертность и число острых кардиальных осложнений, вызывал регресс гипертрофии ЛЖ, контролировал артериальную гипертензию [10].

В нашем исследовании бисопролол улучшал структурные и функциональные показатели сердца, повышал толерантность к физической нагрузке, улучшал качество жизни, обеспечивал целевые гипотензивные эффекты, но отрицательно влиял на PAC. Мы полагаем, что снижение PAC обусловлено односторонним (антиадренергическим) действием бисопролола на вегетативную нервную систему и отсутствием способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Прием небиволола повышал PAC, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. На наш взгляд, такой результат связан с высокой кардиоселективностью препарата, которая обеспечивает менее выраженное негативное влияние на автономную нервную систему. Кроме того, небиволол, являясь донатором оксида азота, способствует регрессу эндотелиальной дисфункции, являющейся одной из главных причин диастолической дисфункции ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнении с бисопрололом, небиволол отличался позитивным действием на PAC, в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни. Учитывая

положительное влияние небиволола на РАС у пациентов с диастолической ХСН на фоне ГБ III стадии, его применение, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней. Обе схемы комбинированной медикаментозной терапии оказывали сопоставимые органопротективные, гипотензивные и нейромодулирующие эффекты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Журнал сердечная недостаточность. 2017; 18(1): 3-40. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017; 18 (1): 3-40. [in Russian].
2. Münzel T., Gori T., Keaney J.F. et al. Response to Letters Regarding Article, Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2019; 132 (16): 205-206.
3. Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 615-621 Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. Role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (5): 615-621. [in Russian].
4. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. Journal of the American college of cardiology. 2009; 53 (15): 1-90.
5. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и соавт. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. Успехи физиологических наук. 2003. 34 (3): 68-77. Pokrovsky V.M., Potiagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: detection in humans, dependence on the properties of the nervous system and functional states of the body. Advances in physiological sciences. 2003; 34 (3): 68-77. [in Russian]. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и соавт. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. Россия, патент № 86860, 2009 г. / Pokrovsky V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V. et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in humans. Russia, patent № 86860, 2009.
6. Пухняк Д.В., Мингалев А.Н., Патахов П.П. и соавт. Параметры пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке стрессоустойчивости человека. Фундаментальные исследования. 2017; 9 (2): 287-289. Puchniak D.V., Mingalev A.N., Patakhov P.P. et al. Parameters of a sample of cardio-respiratory synchronism in the evaluation of stress tolerance of human basic research. 2017; 9 (2): 287-289. [in Russian].
7. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. Journal of Integrative Neuroscience. 2016; 15 (1): 19-35. doi: 10.1142/S0219635216500060

8. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении прогноза при систолической хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2015; 93 (11): 22-28. Tregubov V.G., Kanorsky S.G., Pokrovsky V.M. Quantitative assessment of the regulatory-adaptive status in determining the prognosis for systolic chronic heart failure. Clinical Medicine. 2015; 93 (11): 22-28. [in Russian].
9. Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в сравнении эффективности бисопролола и соталола у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Российский кардиологический журнал. 2018; (1): 51-56. Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Kanorskii S.G., Pokrovsky V.M. regulatory-adaptive status in comparison of bisoprolol and sotalol efficacy in ventricular rhythm disorders. Russian Journal of Cardiology. 2018; (1): 51-56. [in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-51-56>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хилькевич Павел Владимирович - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии, аспирант кафедры; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина 4; контактные данные: Россия, 350051, г. Краснодар, ул. Вавилова д. 18, кв. 114; тел.: +79881944989; e-mail: vitiorus@mail.ru;

Трегубов Виталий Германович - доктор медицинских наук; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, доцент кафедры; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина 4; e-mail: vgtregubov@mail.ru;

Шубитидзе Иосиф Зурабович - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края кардиологическое отделение стационара, врач-кардиолог; Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2; e-mail: iosif.shubitidze@mail.ru;

Трегубова Анна Витальевна - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, студентка шестого курса, лечебного факультета; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина 4; e-mail: tregubova-anna@mail.ru.

Accepted